

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

⑬ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ Off nlegungsschrift  
⑩ DE 198 21 954 A 1

⑤ Int. Cl.<sup>6</sup>: *BL*  
C 07 D 493/04

② Aktenzeichen: 198 21 954.7  
② Anmeldetag: 15. 5. 98  
④ Offenlegungstag: 19. 11. 98

DE 198 21 954 A 1

⑥ Innere Priorität:  
197 20 250. 0 15. 05. 97

⑦ Anmelder:  
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH  
(GBF), 38124 Braunschweig, DE

⑦ Vertreter:  
Patentanwälte Dr. Boeters, Bauer, Dr. Forstmeyer,  
81541 München

⑦ Erfinder:  
Erfinder wird später genannt werden

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

④ Verfahren zur Herstellung eines Epothilon-Derivats

⑤ Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Epothilon-Derivats, wobei man von Epothilon A, B, C oder D ausgeht und den heterozyklischen Rest am C<sub>17</sub>-Kohlenstoffatom in einen aliphatischen Rest, einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest oder einen heterozyklischen Rest austauscht, insbesondere einen derartigen für pharmazeutische Wirkstoffe üblichen Rest.

DE 198 21 954 A 1

Epothilone A, B, C und D sind bekannt; vgl. beispielsweise PCT/EP 96/05 080. Diese Epothilone tragen am C<sub>17</sub>-Kohlenstoffatom einen heterozyklischen Rest. Es ist nun erwünscht, diesen Rest durch einen anderen Rest zu ersetzen, der insbesondere für pharmazeutische Wirkstoffe üblich oder vorteilhaft ist.

Zur Lösung dieser Aufgabe wird erfindungsgemäß ein Verfahren zur Herstellung eines Epothilon-Derivats vorgesehen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

- (a) von einem Epothilon A, B, C oder D ausgeht,
  - wobei das C<sub>2</sub>- und das C<sub>3</sub>-Kohlenstoffatom durch die Gruppierung -CH<sub>2</sub>CHOH- oder -CH=CH- miteinander verbunden sein können und
  - wobei man bei der Ausgangsverbindung in 3- und 7-Stellung eine OH-Gruppe oder eine geschützte OH-Gruppe vorsieht,
- (b) in 16-Stellung zu einer Keto-Gruppierung oxidiert,
- (c1) das Sauerstoffatom der Keto-Gruppierung mit Hilfe von C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-P=CH<sub>2</sub> gegen eine =CH<sub>2</sub>-Gruppe austauscht und gegebenenfalls
- (d1) diese =CH<sub>2</sub>-Gruppe mit Hilfe einer Verbindung der Formel R-CH=CH<sub>2</sub> katalytisch in eine =CH-R-Gruppe überführt, wobei R einen aliphatischen Rest, einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest oder einen heterozyklischen Rest, insbesondere einen derartigen für pharmazeutische Wirkstoffe üblichen Rest darstellt; oder
- (c2) für die miteinander verbundenen Kohlenstoffatome C<sub>16</sub> und C<sub>17</sub> die Gruppierung -CH=CH<sub>2</sub> vorsieht und gegebenenfalls
- (d2) diese Gruppierung mit Hilfe einer Metathese in die Gruppierung -CH=CH-R überführt, wobei R die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzt.

Bei Stufe (b) kann man mit Ozon oxidieren.

Bei Stufe (c2) kann man mit NaBH<sub>4</sub> und danach mit Tosylchlorid/Base arbeiten oder man kann eine Bamford-Stevens-Reaktion gemäß Shapiro durchführen; vgl. Organic Reactions (1976) 23, 405.

Bei Stufe (d) kann man mit einem Metathese-Katalysator arbeiten, insbesondere einem derartigen Rhodium-, Ruthenium-, Wolfram- oder Molybdän-Katalysator, beispielsweise mit

- [RhCHPh)Cl<sub>2</sub> (PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> gemäß Grubbs et al. in JACS, 118 (1996) 100-110; oder
- RuCl<sub>2</sub> (=CHPh)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; oder
- RuCl<sub>2</sub> (=CHCH=CPh<sub>2</sub>)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; oder
- W(OAr<sup>1</sup>)(OAr<sup>2</sup>)<sub>2</sub>(=CHtBu)(OEt<sub>2</sub>)Cl mit Ar<sup>1</sup> = 2,6-diphenyl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> gemäß Basset et al. in Angew. Chem., Int. Ed., 32 (1993) 112; oder
- Mo(C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>)(C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N)(OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, d. h. 2,6-Diisopropylphenylimidoneophyliden-molybdän-bis-(t-but-oxid); oder
- Mo(C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>)(C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N)[OC(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, d. h. 2,6-Diisopropylphenylimidoneophyliden-molybdän-bis-(hexafluoro-t butoxid); oder
- Mo(C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>)(C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N)(OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)(C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>), d. h. 2,6-Diisopropylphenylimidoneophyliden-molybdän-bis-(trifluormethansulfonat)-dimethoxyethan-Addukt.

Für die genannten Molybdän-Katalysatoren sei verwiesen auf US 4 681 956 und 4 727 215.

1. Verfahren zur Herstellung eines Epothilon-Derivats, dadurch gekennzeichnet, daß man

- (a) von Epothilon A, B, C oder D ausgeht,
  - wobei das C<sub>2</sub>- und das C<sub>3</sub>-Kohlenstoffatom durch die Gruppierung -CH<sub>2</sub>CHOH- oder -CH=CH- miteinander verbunden sein können und
  - wobei man bei der Ausgangsverbindung in 3- und 7-Stellung eine OH-Gruppe oder eine geschützte OH-Gruppe vorsieht,
- (b) in 16-Stellung zu einer Keto-Gruppierung oxidiert,
- (c1) das Sauerstoffatom der Keto-Gruppierung mit Hilfe von C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-P=CH<sub>2</sub> gegen eine =CH<sub>2</sub>-Gruppe austauscht und gegebenenfalls
- (d1) diese =CH<sub>2</sub>-Gruppe mit Hilfe einer Verbindung der Formel R-CH=CH<sub>2</sub> katalytisch in eine =CH<sub>2</sub>-R-Gruppe überführt, wobei R einen aliphatischen Rest, einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest oder einen heterozyklischen Rest, insbesondere einen derartigen für pharmazeutische Wirkstoffe üblichen Rest darstellt; oder
- (c2) für die unmittelbar miteinander verbundenen Kohlenstoffatome C<sub>16</sub> und C<sub>17</sub> an an sich bekannter Weise die Gruppierung -CH=CH<sub>2</sub> vorsieht und gegebenenfalls
- (d2) diese Gruppierung mit Hilfe einer Metathese in die Gruppierung -CH=CH-R überführt, wobei R die vorstehend angegebenen Bedeutungen besitzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man bei Stufe (b) mit Ozon oxidiert.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man bei Stufe (c2) mit NaBH<sub>4</sub> und danach mit Tosylchlorid/Base arbeitet oder eine Bamford-Stevens-Reaktion durchführt.

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man bei Stufe (d) mit einem Metathese-Katalysator arbeitet, insbesondere einem derartigen Rhodium-, Ruthenium-, Wolfram- oder Molybdän-Katalysator.

BL

# note – epothilones and Sloan-Kettering

Frank Hoffman/6817  
James Grant/3727  
fh 38

14.1.99

Adding title to results...

EPOTHILONES – DERWENT PATENT ASSIGNEES

RANK: S9/1-14 Field: PANAME= File(s): 351  
(Rank fields found in 14 records -- 11 unique terms)

RANK No. Items Term

1	4	GES BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH
2	3	GBF GES BIOTECH FORSCHUNG GMBH
3	2	NOVARTIS AG
4	2	SCHERING AG
5	1	ANGIOTECH PHARM INC
6	1	CIBA GEIGY AG
7	1	HOECHST AG
8	1	SCRIPPS RES INST
9	1	STUDIENGESELLSCHAFT KOHLE MBH
10	1	WALLACE TECHNOLOGIES INC
11	1	WESSJOHANN L A

---end of results---

P = next page Pn = Jump to page n

P- = previous page M = More Options Exit = Leave RANK

To view records from RANK, enter VIEW followed by RANK number, format, and item(s) to display, e.g., VIEW 2/9/ALL.

Enter desired option(s) or enter RANK number(s) to save terms.  
?exit;y

RANK results will be erased; have you saved all the terms of interest?  
(YES/NO)

Exiting rank... (no terms were saved)  
?t s9/19/all

9/19/1

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI  
(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

012194631

WPI Acc No: 99-000737/199901

XRAM Acc No: C99-000267

Preparation of epothilone derivatives - comprises substituting  
epothilone A, B, C or D at two carbon(s)

Patent Assignee: GES BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBFB )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
DE 19821954	A1	19981119	DE 1021954	A	19980515	C07D-493/04	199901 B

Pri rity Applications (No Type Date): DE 1020250 A 19970515

**Patent Details:**

Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Patent  
DE 19821954 A1 2

**Abstract (Basic): DE 19821954 A**

Preparation of epothilone derivatives comprises: (a) substituting epothilone A, B, C or D at carbons 2 and 3 with -CH<sub>2</sub>CHOH- or -CH=CH-, where an OH group or protected OH group is provided at positions 3 and 7; (b) oxidising position 16 into a keto group; (c1) exchanging the oxygen in the keto group using C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-P=CH<sub>2</sub> into a =CH<sub>2</sub>- group, and optionally (d1) reacting the =CH<sub>2</sub>- with a catalyst and R-CH=CH<sub>2</sub> to give =CH<sub>2</sub>-R-, where R = an aliphatic residue, phenyl residue or a heterocyclic residue, especially a pharmaceutical residue, or (c2) exchanging carbon 16 and 17 for a -CH=CH<sub>2</sub> group, and optionally (d2) reacting this group using a metathesis to give -CH=CH-R-.

Dwg.0/0

Title Terms: PREPARATION; DERIVATIVE; COMPRISE; SUBSTITUTE; TWO; CARBON

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-493/04

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-H

9/19/2

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI

(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

012179761

WPI Acc No: 98-596672/199851

XRAM Acc No: C98-179160

**Composition comprises glycosylated drug derivative e.g. doxorubicin and optionally divalent ion - used to treat e.g. acute immune reactions, auto-immune and inflammatory diseases, liver and cystic fibrosis, colitis and various cancers**

Patent Assignee: HOECHST AG (FARH )

Inventor: BLUMRICH M; BOSSLET K; CZECH J; GERKEN M; STRAUB R; STRAUB R D

Number of Countries: 025 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
EP 879605	A2	19981125	EP 98108041	A	19980502	A61K-047/48	199851 B
DE 19720312	A1	19981119	DE 1020312	A	19970515	A61K-031/70	199901

Priority Applications (No Type Date): DE 1020312 A 19970515

Patent Details:

Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Patent

EP 879605 A2 G 9

Designated States (Regional): AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT  
LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI

**Abstract (Basic): EP 879605 A**

Compositions containing a glycosylated drug derivative of formula (I) and/or its salts, a carrier and optionally divalent ions, is new.  
G-Y-(C(=Y)-X)p-W(R)n-X-C(=Y)-A (I) Also claimed is the production of the preparation by processing the ingredients into a pharmaceutical dosage form. G = enzymatically cleavable poly-, oligo- or monosaccharid residue; W = aromatic or heteroaromatic residue, aliphatic residue containing conjugated double bonds or amino acid

L4 ANSWER 1 OF 15 CAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS

ACCESSION NUMBER: 1998:804132 CAPLUS  
TITLE: A method of treating cancer using an  
antineoplastic agent-prenyl-protein transferase  
inhibitor combination, and compound preparation  
INVENTOR(S): Rosen, Neal; Sepp-lorenzino, Laura; Moasser,  
Mark M.; Oliff, Allen I.; Gibbs, Jackson B.;  
Kohl, Nancy; Graham, Samuel L.; Prendergast,  
George C.  
PATENT ASSIGNEE(S): Merck & Co., Inc., USA; Sloan-Kettering  
Institute for Cancer Research  
SOURCE: PCT Int. Appl., 379 pp.  
CODEN: PIXXD2  
DOCUMENT TYPE: Patent  
LANGUAGE: English  
FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1  
PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
WO 9854966	A1	19981210	WO 98-US8646	19980604
W:	AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM			
RW:	GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW, AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG			
PRIORITY APPLN. INFO.:			US 97-48736	19970605
			GB 98-1231	19980121
AB	Methods are provided for treating cancer using a combination of a compd. which is an antineoplastic agent and a compd. which is a inhibitor of prenyl-protein transferase. The methods comprise administering to a mammal, either sequentially in any order or simultaneously, amts. of .gtoreq.2 therapeutic agents selected from a compd. which is an antineoplastic agent and a compd. which is an inhibitor or prenyl-protein transferase. The invention also relates to methods of prepg. such compns.			

L4 ANSWER 2 OF 15 CAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS  
ACCESSION NUMBER: 1998:762086 CAPLUS  
DOCUMENT NUMBER: 129:343364  
TITLE: Methods for preparation of epothilone  
derivatives  
PATENT ASSIGNEE(S): Gesellschaft fuer Biotechnologische Forschung  
m.b.H. (GBF), Germany  
SOURCE: Ger. Offen., 2 pp.  
CODEN: GWXXBX  
DOCUMENT TYPE: Patent  
LANGUAGE: German  
FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1  
PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
DE 19821954	A1	19981119	DE 98-19821954	19980515

PRIORITY APPLN. INFO.:

DE 97-19720250 19970515

OTHER SOURCE(S):

MARPAT 129:343364

AB Methods for prepn. of epothilone derivs. are characterized by: (a) proceeding from epothilones A, B, C or D, wherein the C(2)- and C(3)-atoms can be joined together through CH<sub>2</sub>CH(OH) or CH:CH and wherein one provides an (un)protected OH group at the resulting bond at C(3) and C(7); (b) oxidn. at C(16) to form a keto group; (c1) exchanging the oxygen of the keto-group to a :CH<sub>2</sub> group using PH<sub>3</sub>P:CH<sub>2</sub>; and if necessary (d1) this :CH<sub>2</sub> group, with the help of the compd. RCH:CH<sub>2</sub>, is catalytically converted to a :CHR group (R = aliph. residue, (un)substituted Ph, heterocycle, esp. a pharmaceutically active residue); or (c2) for the bond between C(16) and C(17) in known ways provides the CH:CH<sub>2</sub> group, and if necessary (d2) this group with the help of metathesis is converted into a :CHR group. Also claimed is the use of ozone to form the C(16) keto group. In addn., the reaction of the keto group with NaBH<sub>4</sub> followed by tosyl chloride and base or a Bamford-Stevens reaction to form the methylene compd. are claimed. Finally, rhodium, ruthenium, tungsten and molybdenum catalysts are claimed for the metathesis reactions.

L4 ANSWER 3 OF 15 CAPLUS COPYRIGHT 1999 ACS

ACCESSION NUMBER: 1998:760149 CAPLUS

DOCUMENT NUMBER: 130:29213

TITLE: Glycoconjugates of antitumor drugs with improved in vivo compatibility

INVENTOR(S): Bosslet, Klaus; Czech, Joerg; Gerken, Manfred; Straub, Rainer; Blumrich, Matthias

PATENT ASSIGNEE(S): Hoechst A.-G., Germany

SOURCE: Ger. Offen., 8 pp.

CODEN: GWXXBX

DOCUMENT TYPE: Patent

LANGUAGE: German

FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1

PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
DE 19720312	A1	19981119	DE 97-19720312	19970515
EP 879605	A2	19981125	EP 98-108041	19980502
EP 879605	A3	19981202		
R: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE, MC, PT, IE, SI, LT, LV, FI, RO				
AU 9866005	A1	19981119	AU 98-66005	19980515
			DE 97-19720312	19970515

PRIORITY APPLN. INFO.:

AB A compn. contg. a conjugate Glycosyl-Y[C(:Y)X]pW(R)nXC(:Y)A (Glycosyl = enzymically cleavable poly-, oligo-, or monosaccharide; W = arom. or heteroarom. residue, aliph. residue with conjugated double bonds, or amino acid residue which cyclizes after cleavage of the glycosyl residue; R = H, Me, OMe, CO<sub>2</sub>H, CN, CO<sub>2</sub>Me, OH, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, alkylsulfonamide; X = O, NH, CH<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>NH, CH<sub>2</sub>NMe, etc.; Y = O, NH; A = antitumor agent; p = 0, 1; n = integer), a sugar and/or sugar alc., a divalent ion, and a pharmacol. acceptable carrier shows enhanced antitumor activity with decreased side effects compared to the unconjugated drug. Preferably the conjugate is more hydrophilic than the unconjugated drug, and the spacer group is spontaneously cleaved by chem. hydrolysis. Thus, i.v. administration of a compn. contg. N-(4-O-(.beta.-D-glucopyranosyluronic acid)-3-